

Avancerad prostatacancer – en ny vår?

På kvartalsmötet i mars, som var i anslutning till föreningens årsmöte, fick medlemmarna lyssna på två intressanta föreläsningar. Det var två forskare från Sahlgrenska akademien som gästade oss, nämligen Ingela Franck Lissbrant och Karin Welén. Ingela är onkolog och verksam på Jubileumskliniken men bedriver dessutom forskning som syftar till att finna strategier för behandling av avancerad prostatacancer. Det gör hon tillsammans med Karin, som är molekylärbiolog, vilket innebär att hon studerar hur olika molekyler och system inuti cellen interagerar. Båda bedriver sin forskning på Cancercentrum Sahlgrenska. Ingela och Karin var mottagare av ProLiv Västs forskningsbidrag 2010.

Deras föreläsningar väckte ett intresse för en mera fördjupad information om detta viktiga forskningsområde. Jag sökte därför upp Ingela och Karin på Cancercentrum Sahlgrenska för att få lite mera bakgrund till deras forskning.

Ingelas och Karins forskning är av karaktären grundforskning men har också en klinisk inriktning, eftersom den syftar till att få fram nya behandlingsmetoder mot avancerad prostatacancer.

Ingela inledde sin föreläsning med att framföra ett tack för det forskningsbidrag som ProLiv Väst gett till stöd för Karins och hennes forskning. Bidrag från olika organ som Cancerfonden och andra är en absolut förutsättning för att de ska kunna bedriva en forskning av detta slag.

För lite fokus på avancerad/spridd prostatacancer

Ingela började sin föreläsning med att framhålla att det inom prostatacancerforskningen har varit alldeles för litet fokus på avancerad och spridd prostatacancer. Hon menar att vården av dessa patienter, som ofta har det mycket svårt, måste bli bättre och mer samordnad och att man måste arbeta på att få fram nya och bättre behandlingsmöjligheter. Inom forskningen är det mycket viktigt att man har ett samarbete mellan olika forskare av det slag som hon och Karin har. För forskning är inte en en-

mansshow!

Ingela berättade att hon har varit engagerad i forskningen om prostatacancer sedan 20 år tillbaka. På den tiden fokuserade forskningen i huvudsak på själva tumörcellerna. Men cellerna i den omgivande vävnaden och blodkärlden som försör cancercellerna med näring är också viktiga att studera. Hur samverkar blodkärlbildningen med tumörcellerna? Det är genom blod-



Ingela Franck Lissbrant och Karin Welén fick många frågor efter sina föreläsningar.

kärlden som cancercellerna får sin näring, som gör att de kan växa till okontrollerat. Det är också via blodkärlden som cancercellerna kan sprida sig till andra organ.

Prostatan – mannens gissel?

Prostatan är förknippade med olika problem som prostatit, godartad prostataförstoring och prostatacancer. Den producerar en del av det sekret som ingår i sädesvätskan och fyller därmed en viktig funktion i samband med barnalstrandet genom att underlätta befruktningen. Men i övrigt har man inte vetat så mycket om hur den verkar och fungerar även om man nu börjar få mer kunskap om detta organ.

En nära nog epidemisk utveckling av antalet fall av prostatacancer

Prostatacancer har sedan slutet av 80-talet haft en nära nog epidemisk utveckling. Men det beror inte på att sjukdomen i sig har ökat i om-



fattning utan det hänger samman med att männen i dag generellt sett blir mycket äldre än förr i tiden och då ökar risken för att mannen drabbas av prostatacancer. Dessutom har man genom PSA-provet fått möjlighet att diagnostisera sjukdomen i ett tidigt skede.

Prostatacancer har generellt sett en låg dödlighet jämfört med t.ex. lungcancer. Men genom att sjukdomen drabbar så många har den störst antal dödsfall, cirka 2 500 fall per år.

Behandling av prostatacancer

Prostatacancer behandlas traditionellt med antingen operation eller strålning, som båda syftar till att bota sjukdomen. Allting tyder på att båda behandlingarna är lika bra. Däremot är det viktigt att vid valet av behandlingsalternativ göra en individuell bedömning för varje enskild patient. I de fall cancer har spritt sig till sädesblåsan, man talar då om lokalt avancerad prostatacancer, har man kommit fram till att en kombination av strålning och hormonbehandling ger bäst resultat.

I de fall cancer har spritt sig och bildat skelettmetastaser redan vid diagnostillfället är det hormonbehandling som gäller. När hormonbehandlingen inte längre fungerar har man på senare tid kunnat börja behandla dessa patienter med cellgifter.

Prostatacancer – en sjukdom med många ansikten

Prostatacancer är en sjukdom med väldigt många ansikten. De flesta tumörer är snälla tumörer, som aldrig kommer att ge patienten några besvär. Och dessa tumörer vill vi helst låta bli att behandla, eftersom båda operation och strålning i många fall är förenade med biverkningar i form av impotens och vattenkastningsbesvär.

Så finns det en mellangrupp, där många tumörer är snälla och där det går att bota patienten. Men tyvärr finns i denna grupp också tumörer som är som en ulv i fårakläder och som kan utveckla sig till en aggressiv tumör. Dessvärre kan man i dag inte skilja ut de tumörer som har denna potential och som man skulle vilja behandla mera aggressivt med operation eller strålning. Till slut finns det en tredje grupp, där man redan från början vet att can-

cern är mycket aggressiv och där det gäller att gå in med en mycket aktiv behandling redan från början.

Den stora utmaning som vården står inför är att minska underbehandlingen av de aggressiva tumörerna utan att öka överbehandlingen av de snälla tumörerna, som kanske aldrig ställer till med några besvär för patienten men där en aktiv behandling kan medföra olika slag av biverkningar. Målet för forskningen måste därför vara att selektera rätt patienter för behandling med så få biverkningar som möjligt. De patienter som vi inte kan bota ska vi finna nya behandlingsformer för, så att sjukdomen kan bromsas så mycket att den inte påverkar patientens livslängd och ger så få besvär som möjligt.

Trots botande behandling får ca 30 % av högriskpatienterna återfall i sin sjukdom. Dessa patienter behöver ännu tidigare diagnos samt en mer aggressiv behandling. Och de patienter som har spridd sjukdom redan vid diagnos behöver ännu tidigare diagnos samt fler behandlingsmöjligheter. Det saknas alltså inte drivkrafter för prostatacancerforskningen!

Hormonbehandling

Hormonbehandlingen är grunden i all behandling av avancerad prostatacancer. Syftet med behandlingen är att beröva prostatacercellerna tillgång till testosteron, eftersom man vet att det manliga könshormonet behövs för att cancercellerna ska kunna växa till. Testosteronet bildas i testiklarna efter signaler från hypotalamus i hjärnan, där ett ämne som heter GnRH utsöndras som stimulerar bildandet av testosteron. Men även de förstadier till testosteron som bildas i binjurarna är viktiga för tillväxten av prostatacancertumören.

Kirurgisk kastration, som innebär att testiklarna opereras bort, är det enklaste och mest effektiva sättet att få bort testosteronet, men detta ingrepp är av naturliga skäl psykologiskt jobbigt för patienten. Men det kan definitivt vara ett bra alternativ för en patient med avancerad och spridd prostatacancer som orsakar patienten svåra smärtor.

Den vanligaste metoden att få ned testosteronnivån är medicinsk kastration genom sprutor med GnRH-analog, som **Fortis. nästa sid.**

påverkar hjärnans signaler för produktion av testosteron. Dessa sprutor ges varannan månad, var tredje månad eller var sjätte månad och leder till att man efter fyra till sex veckor får mycket låga nivåer av testosteron.

En tredje metod är att använda läkemedel i tablettform, s.k. antiandrogener, som blockerar testosteroeffekten på prostatacercellerna. Det rör sig här om Casodex eller Bicalutamid. Denna form av hormonbehandling ger mindre biverkningar än sprutor med GnRH-analog.

Hormonbehandling har god effekt för 90 % av patienterna och ger i de allra flesta fallen symtomlindring. Men det är inte fråga om bot utan om en bromsande behandling. Hur länge effekten av behandlingen kvarstår varierar mellan olika patienter. För en del kvarstår effekten några månader och upp till ett år. Men vanligast är det att effekten kvarstår under flera år. Det finns också fall där effekten varar upp till 15 – 20 år.

Biverkningar av hormonbehandling ("kastrationssyndromet")

Biverkningar av hormonbehandling består främst av minskad sexuell lust och svårigheter att ha sex. Många drabbas av värmevallningar och svettningar. Nedstämdhet förekommer också och är naturligtvis en besvärlig biverkan. Andra biverkningar är minskad muskelmassa och viktuppgång. Benskörhet är också en effekt av hormonbehandling som i en del fall kan drabba patienten och som är viktig att uppmärksamma. Behandling med antiandrogener kan orsaka bröstförstoring, vilket man försöker förhindra genom att ge en kort engångsstrålning av bröstkörtlarna.

De viktigaste biverkningarna av långvarig hormonbehandling är att det kan öka risken för det metabola syndromet, d.v.s. leda till viktuppgång och högt blodtryck, som i sin tur kan öka risken för diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Detta är särskilt viktigt att ta hänsyn till hos patienter som redan vid behandlingsstart har hjärt-kärlproblem såsom kärlkramp eller tidigare hjärtinfarkt.

Ett sätt att motverka biverkningar i form av viktuppgång, högt blodtryck och benskörhet är

att ändra sin livsstil. Här handlar det helt enkelt om vad man stoppar i sig och att man rör på sig.



sund och hälsosam livsstil.

När det gäller maten är det vanlig "hjärtmat" som man bör hålla sig till: så lite mättat fett som möjligt och mera av vegetarisk kost samt rent allmänt en

Kastrationsresistent spridd prostatacancer

Tyvärr är det så för vissa patienter att hormonbehandlingen upphör att fungera. Cancercellerna lär sig att tillväxa utan att ha tillgång till testosteronet. Numera talar man inte längre om hormonrefraktär prostatacancer utan om kastrationsresistent cancer. Det är nämligen inte så att cancercellerna är okänsliga för hormonbehandlingen. Det är bara läkemedlen GnRH-analog och Bicalutamid som inte har någon verkan. Före 2004 fanns för dessa patienter ingen annan behandling än symptom- och smärtlindring med hjälp av smärtstillande mediciner eller strålning.

Men detta år kom studier som visade att prostatacancer kan behandlas med cellgifter. Det handlar om läkemedlet Docetaxel eller Taxotere, som visade sig ge en överlevnadsvinst på i genomsnitt 2 – 3 månader. För en del patienter rörde sig dock om år av förlängd överlevnad, medan några patienter inte svarade alls på behandlingen. Behandlingen medförde också symtomlindring och en ökad livskvalitet för patienten. Samtidigt är dock behandlingen förknippad med biverkning i form av infektionskänslighet, trötthet, känselbortfall och håravfall.

Det kommer också nya läkemedel inom hormonbehandlingen och det pågår många studier inom detta område, även på Sahlgrenska. En uppföljare till Bicalutamid är MDV-3100 som effektivt blockerar effekten av testosteron på tumörcellerna genom att binda sju gånger starkare till testosteronreceptorn än Bicalutamid. Ett annat hormonpåverkande läkemedel är Abirateronacetat som påverkar binjurens produktion av testosteron.



Cabazitaxel, ett nytt cytostatika som kan sättas in efter Taxotere, har alldeles nyligen blivit godkänt. Detta läkemedel ger en viss överlevnadsvinst men är förenat med mycket biverkningar. Möjligen handlar det om att anpassa doseringen för att minska dessa biverkningar.

Forskning, forskning, forskning!

Finns det anledning att vara nöjd med utvecklingen? Inte alls! Här gäller forskning, forskning och återigen forskning. Vilka mekanismer är det som styr prostatatumörers tillväxt och hur samverkar tumörcellerna med sin omgivning? Här är det otroligt viktigt med lagarbete – molekylärbiologer, onkologer, urologer, patologer, klinisk fysiologi. Och inte minst patienterna själva och deras anhöriga.

Ingela avslutade sin föreläsning med att sätta upp följande högt ställda mål för forskningen:

- Att finna nya behandlingsmöjligheter för patienter med avancerad prostatacancer
- Att bromsa, helst förhindra, spridning till skelettet

Blodkärlens roll i en tumör

Efter Ingelas föreläsning var det Karins tur att ta till orda. Hennes föreläsning handlade om blodkärlens roll i en cancertumör. Deras uppgift är att tillföra cellerna näring och att transportera bort avfallsprodukter. Men det är också genom blodkärlen som cancertumörerna kan sprida sig till andra organ i kroppen. En god sak med blodkärlen är dock samtidigt att utan dessa blir cancertumören inte åtkomlig för läkemedel.

Försök med att blockera nybildningen av blodkärl

Idén om att cancer går att behandla genom att slå ut blodkärlsnybildning föddes i slutet av sextiotalet. Den nyligen bortgångna amerikanska cancerforskaren Judah Folkman använde sig av tumörceller i en modell för att utveckla blodersättningsprodukter. Han såg då att tumörerna inte blev större än ett knapp-

nålshuvud om de inte fick näring och syre via blodet. Blodkärlsnybildning kallas med ett annat ord för angiogenes och är idag ett gigantiskt forskningsområde. (Källa: www.lakemedelsvarlden.se)

Den forskning som Karin och Ingela bedriver handlar bl.a. om att försöka hitta metoder att blockera blodkärlbildningen till cancertumörerna. Detta sker i första hand genom laborieförsök, där man studerar hur cancertumörer reagerar när de tillväxtfaktorer som styr blodkärlsnybildningen blockeras.

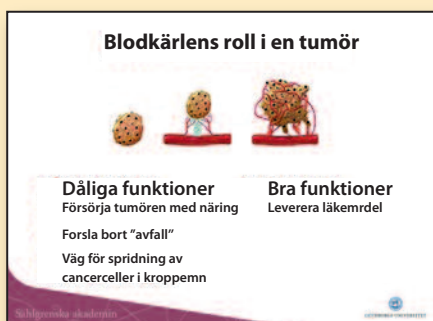
I nybildningen av blodkärl är många olika faktorer inblandade; det finns de som bromsar tillväxten och de som aktiverar tillväxten. En faktor som stimulerar tillväxten av blodkärl är VEGF (vaskulär endotelial tillväxtfaktor), som utsöndras i cancertumören och som gör att blodkärlen växer till. Tanken var att om man kunde blockera detta ämne så kunde man förhindra nybildningen av blodkärl i cancertumörerna. Och det visade sig fungera, men bara om man är en mus!

På människor ledde inte blockering av VEGF till någon förlängd överlevnad för patienter med kastrationsresistent prostatacancer. I en studie från 2010 gav läkemedlet Avastin, som blockerar VEGF, tillsammans med cytostatikabehandling (Taxotere) viss effekt i PSA-nivåer, men behandlingen ökade inte överlevnaden. Man tror emellertid att effekten av Avastin påverkas av hur blodkärlen ser ut, om de är stabiliserade eller små och oregelbundna. Detta är något som Karin och Ingela nu håller på att undersöka.

Det har visat sig att VEGF ökar tidigt efter hormonbehandling. Det gör att Avastin kanske fungerar bättre i ett tidigare skede av sjukdomen än på ett senare stadium, då blodkärlen inte längre är mottagliga för behandlingen. Även detta är något som måste studeras ytterligare.

Cellgiftsbehandling motverkar nybildningen av blodkärl

Också cytostatika motverkar nybildningen av blodkärl. Traditionellt ger man cytostatika i höga doser med tre veckors vila efter varje behandling för att patienten **Forts. på sidan 10**



Avancerad prostatacancer... Forts. fr. sid. 7

ska kunna återhämta sig. Men det innebär att de utslagna blodkärlen till cancercellerna också hinner återhämta sig. Med s.k. metronom cellgiftsbehandling eller lågdosbehandling ges patienten cellgifterna kontinuerligt och det gör att effekten på blodkärlen blir större. Denna typ av cellgiftsbehandling ger också betydligt lindrigare biverkningar för patienten.

På Jubileumskliniken vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset har några patienter med kastrationsresistent prostatacancer fått pröva metronomisk behandling där de istället för att erhålla maximala dosen cellgift med långa intervaller har fått låga doser dagligen.

I en utvärdering av 17 patienter visade det sig att de 65 procent som svarat bäst hade sänkt sina PSA-värden med 87 procent vilket för tumörgruppen är ett mycket gott svar. Huruvida behandlingen leder till förlängning av överlevnaden är dock inte studerat.

Med stor sannolikhet slår den här formen av metronomisk terapi inte bara mot själva tumören utan även mot blodkärl. (Källa: www.lake-medelsvarlden.se)

Man vet egentligen inte så mycket om hur detta går till och hur det fungerar. Man har dock sett att behandlingen medfört en ökning av en antiangiogen faktor, trombospondin, som motverkar tillväxten av nya blodkärl. Den exakta mekanismen och de involverade faktorerna för effekten av metronomisk behandling är dock till stor del okända. Det finns emellertid såväl experimentellt och kliniskt tecken på att en kombination av cytostatika och tillväxtfaktorhämmande substanser kan ge bättre effekt. Men om detta är sant

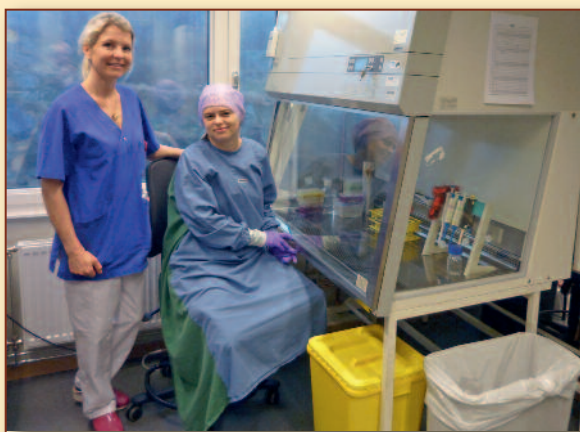
även för patienter med prostatacancer behöver utredas ytterligare. Även detta är något som Ingela och Karin kommer att studera vidare.

Sedan tidigare vet man att kastration genom hormonbehandling påverkar blodkärlsbildningen i prostatacancer. Påverkar då pågående hormonbehandling effekten av metronom kemoterapi? I en pågående studie jämför Ingela och Karin effekten av metronom kemoterapi på tumörer i kastrerade och icke-kastrerade möss.

Skelettmetastaser

Karin och Ingelas studier syftar också till att öka kunskapen kring effekterna av hormonbehandling vid metastasering av prostatacancer

och om metastasernas egenskaper. Det finns i dag otillräcklig kunskap om hur hormonbehandling påverkar cancercellerna och vilka förändrade egenskaper de återkommande tumörerna/metastaserna har. Projektet går ut på att studera effekten av hormonbehandling i olika ske-



Ingela och Karin framför en sterilbänk där man odlar celler. Klädseln Karin har på sig är för att skydda cellerna från påverkan utifrån.

den i tumörutvecklingen. Vidare studeras de cirkulerande tumörceller som finns blodbanan hos patienten och som kan ge upphov till metastaser. Slutligen undersöker man hur samspillet mellan benceller och tumörceller påverkas av hormoner och hormonbehandling.

Återkomst av tumörer efter hormonbehandling sker vanligast som metastaser i lymfkörtlar och skelettet. En skillnad mot skelettmetastaser efter bröstcancer och lungcancer, där benet bryts ner, är att benmetastaser efter prostata-

Ge oss dina synpunkter på vården!

Alla medlemmar är välkomna att höra av sig till Berit Adolfsson med sina erfarenheter från vården, positiva såväl som negativa. Berit kan nås på telefon 031-41 26 63 eller via e-post berit.adolfsson@molndal.se.



cancer är osteoplastisk, d.v.s. de stimulerar benbildningen i skelettet. Det friska benet i människans skelett ombildas ständigt. Det handlar här om en skör balans mellan nybildning och nedbrytning av benet. Tumörcellerna stör denna balans.

Som Ingela sa har hormonbehandling effekt på benet i skelettet, vilket kan leda till benskörhet. Men det är mycket litet studerat hur hormonbehandlingen påverkar samspelet mellan tumörcellerna och bencellerna. Karin och Ingela studerar detta samspel i experimentella system i musben.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis kan syftena med Karins och Ingelas forskning beskrivas på följande sätt:

- Ökad förståelse kring hormonbehandlingens effekter vid prostatacancer.
- Ökad förståelse kring blodkärlens betydelse i prostatacancer vilket förhoppningsvis kan ge nya behandlingsmöjligheter med färre biverkningar, ”skräddarsydd behandling”
- Ökad förståelse av mekanismer som styr bildningen och tillväxten av skelettmastaser vilket förhoppningsvis kan ge nya behandlingsmöjligheter.

Karin avslutade sin föreläsning med att framföra ett tack till alla som stödjer deras forskning

samt riktade ett särskilt tack till ProLiv Väst för föreningens bidrag till hennes och Ingelas forskningsprojekt.

Hur finansieras forskningen?

Ingela arbetar som onkolog vid Jubileumskliniken och har naturligtvis sin lön därifrån. Men när hon ägnar sig åt sin forskning får hon själv stå för ekonomin. Karin är fast anställd som forskare vid Göteborgs universitet, men hennes lön finansieras helt av de forskningsanslag gruppen får till sin verksamhet. Både Ingela och Karin tvingas därför att lägga ned mycket tid och möda med att söka anslag från olika bidragsgivare för att kunna finansiera sin forskning. Främst är det Cancerfonden man vänder sig till.

Ingela och Karin har också doktorander till sin hjälp. Dessa betalas till en del genom s.k. doktorandtjänster, som Sahlgrenska Akademin inrättar.

Avslutningsvis ett stort tack till Karin och Ingela för att de ville komma till föreningen en lördagsförmiddag och berätta om sin forskning. Personligen vill jag också framföra ett tack för ett mycket trevligt och informativt samtal på Cancercentrum Sahlgrenska. Vi i ProLiv Väst önskar Ingela och Karin lycka till med sin viktiga forskning.

Åke Lindgren